

# La littérature médicale mondiale



**Cleve Ziegler, M.D.**

Département d'obstétrique et de gynécologie, Université McGill, Montréal, Qc

C. Ziegler

**Goldberg HR, McCaffrey C, Amjad H, et al. Fertility and pregnancy outcomes after robotic-assisted laparoscopic myomectomy in a Canadian cohort. J Minim Invasive Gynecol 2022;29:72–6.**

*Sommaire* : Cette étude de séries de cas rétrospective monocentrique visait à déterminer le taux de grossesse chez les patientes qui essaient de concevoir après une myomectomie par laparoscopie robot-assistée (MLRA). Les critères de jugement secondaires étaient le fait d'avoir subi ou non un traitement de l'infertilité, le taux de naissances vivantes et d'avortements spontanés et les complications obstétricales. Parmi les 123 patientes qui ont subi une MLRA entre 2008 et 2015, 101 ont accepté de prendre part à un entretien. L'âge moyen au moment de l'intervention chirurgicale était de 34,4 ans, et l'indice de masse corporelle (IMC) médian était de 25,2 kg/m<sup>2</sup>. La taille moyenne des myomes était de 8,9 cm, le nombre médian était de 1,0 à l'imagerie préopératoire, et 98 % des myomes étaient intramuraux ou sous-séreux. Des symptômes (saignements et masse) ont été observés chez 70 % des patientes, et 30 % éprouvaient des problèmes de fertilité. Toutes les interventions ont été réalisées avec la même technique, à l'aide du robot Da Vinci. Le recours à une barrière anti-adhérences n'a pas été systématique. Après la MLRA, 60 des 101 patientes ont essayé de concevoir et 70 % d'entre elles (42 sur 60) sont devenues enceintes. Les femmes qui sont devenues enceintes étaient significativement plus jeunes (33,7 ans p/r à 36,4 ans;  $p = 0,015$ ); autrement, aucune différence n'a été relevée en ce qui concerne la taille ou l'emplacement des myomes, l'IMC, les antécédents d'infertilité et l'utilisation de technologies de procréation assistée. Parmi les patientes qui avaient consulté un spécialiste de la fertilité avant l'intervention, 61 % (11 sur 18) ont réussi à concevoir. De ce nombre, 8 ont eu recours aux technologies de procréation assistée et seules 3 (27,2 %) n'y ont pas eu recours. Toutes les patientes qui ont accouché après une MLRA ont eu une césarienne. Le taux d'accouchements prématurés était

faible (4 patientes sur 38), et 15 % ont eu un avortement spontané. Des symptômes postopératoires de saignements et de masse persistants ont été observés chez 20 % des patientes.

*Commentaire* : Cet article et l'éditorial qui l'accompagne ont attiré mon attention, parce qu'ils ont été signés par des auteurs canadiens et révisés par Tommaso Falcone, qui a étudié à McGill avant sa brillante carrière à la Cleveland Clinic. Je ne pratique pas de MLRA ni d'interventions robotisées; en fait, je fais très peu de myomectomies laparoscopiques, étant donné que mes patientes n'ont généralement pas de fibrome solitaire ni un IMC autour de 25 kg/m<sup>2</sup>. Cela dit, il faut saluer les auteurs pour leurs bons résultats et leur suivi à long terme sur ce qui est sans doute la plus grande cohorte canadienne concernant la MLRA. Il est rassurant de constater le très bon taux de grossesse et le faible taux d'issues obstétricales défavorables de même qu'un taux d'accouchements prématurés comparable à la moyenne et un faible taux de pertes de grossesse sans un seul cas de rupture utérine (bien qu'aucune de ces patientes ne soit entrée en travail). Comme le précise l'éditorial, pour ces patientes, l'indication principale pour l'intervention était la présence de symptômes plutôt que l'infertilité, et seulement 2 % d'entre elles présentaient des fibromes sous-muqueux (soit le type le plus souvent associé à l'infertilité). Peu de données probantes indiquent que l'utilisation de l'assistance robotisée est bénéfique quant aux issues de grossesse; elle semble surtout présenter un avantage ergonomique pour le chirurgien, ce qui n'est pas négligeable. La littérature sur des MLRA plus complexes (multiples fibromes de taille comparable ou supérieure) montre que ces interventions sont longues; dans le contexte canadien, j'ai mes

J Obstet Gynaecol Can 2022;44(5):467-470

<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.03.013>

© 2022 The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada/La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

réserve quant à l'utilisation du temps opératoire déjà limité et des conséquences sur les listes d'attente, bien que je comprende ceux qui diront que les bénéfices d'une meilleure récupération justifient l'investissement en temps et en argent.

**Serres-Cousine O, Kuijper FM, Curis E, et al. Clinical investigation of fertility after uterine artery embolization. Am J Obstet Gynecol 2021;225:403.e1–22.**

**Sommaire :** Cette étude de cohorte rétrospective a été menée auprès de 398 patientes de moins de 43 ans ayant subi une embolisation de l'artère utérine (EAU) pour le traitement de fibromes utérins (FU) symptomatiques et/ou d'une adénomyose. Ces EAU ont été réalisées par un seul médecin dans deux centres hospitaliers privés entre 2003 et 2017. L'objectif principal était d'étudier les issues cliniques, anatomiques et obstétricales chez des patientes en âge de procréer déclarées non admissibles à une myomectomie. Les indications pour l'intervention étaient la présence d'un fibrome solitaire de > 5 cm, de fibromes multiples et/ou d'une adénomyose chez des patientes de moins de 43 ans. Le souhait de préserver la fertilité n'était pas un critère d'exclusion. Parmi les 676 patientes admissibles, 398 étaient disponibles pour un suivi et ont été incluses dans l'étude. Des données préembolisation détaillées ont été recueillies, notamment les caractéristiques démographiques telles que l'âge, la parité, les symptômes et le recours à la fécondation in vitro. Les données post-embolisation portaient sur les symptômes, la récurrence, le besoin de réopérer, les naissances vivantes, les avortements spontanés et l'avortement. Toutes les patientes ont subi un examen par imagerie par résonance magnétique avant l'intervention et trois mois après ainsi qu'une échographie tous les trois mois dans l'année suivant l'EAU. Une technique préservant la fertilité a été utilisée, laquelle a impliqué la pose de microbobines dans toute anastomose utéro-ovarienne significative observée lors de l'angiographie initiale. Une analyse de régression logistique a été effectuée pour déterminer les facteurs prédictifs de succès clinique et obstétrical. L'âge moyen était de 37 ans; 161 des sujets (43,4 %) étaient pares et 158 (39,7 %) souhaitaient devenir enceintes. Sur les 363 patientes, 347 (95,6 %) présentaient une cavité utérine déformée. La plupart des patientes de cette série présentaient un fibrome *solitaire*; 20 % en avaient deux et seulement 18 % avaient de multiples FU. Le succès clinique, défini par l'amélioration des symptômes de saignements ou de masse, a été atteint dans 91 % des cas. Les principaux facteurs prédictifs de succès clinique étaient un faible nombre de fibromes et la restauration de l'anatomie normale ( $p < 0,0001$ ). Très peu de patientes ont eu besoin d'une intervention chirurgicale subséquente. Quant aux issues obstétricales, 148 grossesses ont eu lieu

dans cette cohorte, dont seulement 11 ont nécessité une fécondation in vitro. Du total des grossesses, 73,7 % (109) ont donné lieu à des naissances vivantes, et le taux d'avortement spontané s'est élevé à 17,6 %. Le taux d'accouchements prématurés était de 23,4 %. Fait remarquable : il n'y a eu qu'un seul cas de placenta prævia et un cas d'insertion placentaire anormale. Parmi les facteurs prédictifs d'issue obstétricale favorable, notons également la restauration de l'anatomie normale (rapport de cotes [RC] :  $7,3 \times 10^8$ ) et la protection ovarienne (RC : 13,65;  $p = 0,001$ ); ces résultats sont restés significatifs après l'ajustement selon l'âge et au moment de l'EAU.

**Commentaire :** Il y a beaucoup de données à assimiler ici; l'article complet compte 22 pages en plus des tableaux et images complémentaires. Comme la précédente, cette étude a été menée sur une population de patientes *symptomatiques*, mais pas nécessairement *infertiles*, ce qui limite dans une certaine mesure la validité de la grossesse en tant que critère de jugement. Toutefois, cette série est assez impressionnante par la profondeur et le détail des données démographiques, techniques, d'imagerie et d'issues. J'ai choisi d'analyser cet article, parce que j'ai toujours été intrigué par la nette différence d'approche entre les gynécologues français et nord-américains concernant l'EAU chez les patientes symptomatiques avec des FU qui souhaitent préserver leur fertilité en raison de préoccupations liées à l'insuffisance ovarienne iatrogène (1-2 %) et aux issues de grossesse défavorables. L'EAU a été mise au point par le Dr Ravina en France au début des années 1990. Pas étonnant, donc, que les Français y soient plus enclins et fassent preuve de plus d'avant-gardisme que nous à cet égard. Ma première réaction a été de me demander si cette étude était représentative des cas que je vois au quotidien. Dans ce cas-ci, pas vraiment. La plupart des patientes de cette étude avaient un ou deux FU, et seulement 18 % présentaient de multiples FU; la plupart des cas complexes que je vois ont des FU de grande taille ou de multiples FU, et l'EAU est considérée comme solution de rechange à une myomectomie aux conséquences potentiellement plus morbides. L'inclusion de patientes atteintes d'adénomyose est aussi étonnante, vu les résultats généralement décevants de l'EAU chez ces patientes. Les issues de grossesse dans cette cohorte sont plutôt rassurantes étant donné qu'il y a très peu des issues défavorables redoutées, telles que le retard de croissance, les saignements ante partum et l'insertion placentaire anormale. La technique préservant la fertilité décrite ici n'est peut-être pas pratiquée par tous les radiologistes interventionnels, mais cet article m'encourage à discuter avec nos radiologistes et à considérer une adoption élargie de l'EAU chez les patientes à risque élevé d'issues chirurgicales défavorables.

**Mehdizadeh Kashi A, Niakan G, Ebrahimpour M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the comparative effects of dienogest and the combined oral contraceptive pill in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2022;156:124–32.**

*Sommaire* : Cette étude pilote randomisée à double insu a été menée en Iran auprès de 108 femmes atteintes d'endométriose sévère confirmée par laparoscopie. L'objectif principal était de comparer l'efficacité postopératoire du dienogest (DNG; Visanne, Bayer) et des contraceptifs oraux combinés (COC) en ce qui concerne la diminution de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie (QdV) chez cette population. Pour correspondre aux critères d'inclusion, les femmes devaient avoir entre 18 et 45 ans, avoir un IMC entre 18,5 et 29,9 kg/m<sup>2</sup>, ressentir des symptômes subjectifs pendant les menstruations (dysménorrhée, dyspareunie, dyschésie) et être atteintes d'endométriose de stade IV, telle que confirmée par laparoscopie. Les patientes ont subi une excision complète des lésions endométriosiques, y compris des lésions intestinales et urétérales. Le traitement médicamenteux a été amorcé 1 semaine après l'intervention. Les patientes ont été aléatoirement assignées à recevoir du DNG, un contraceptif oral contenant 30 µg d'œstrogène et 300 µg de lévonorgestrel ou un placebo. Les patientes ont reçu le traitement pendant 6 mois. Le critère de jugement principal était un changement dans l'évaluation de la douleur selon une échelle visuelle analogique sur 10. Les critères de jugement secondaires portaient sur l'amélioration de la QdV, telle que mesurée par le questionnaire court sur la qualité de vie (WHOQOL-BREF) de l'Organisation mondiale de la Santé, une échelle à 24 items divisée en quatre domaines : physique, psychologique, social et environnemental. Sur les 126 patientes admissibles, 108 ont été incluses dans l'analyse. Un nombre égal de patientes de chacun des trois groupes ont abandonné avant la fin de la période de 6 mois. Les trois groupes étaient comparables du point de vue des facteurs démographiques (âge, parité, IMC et infertilité). La moyenne des scores de douleur pelvienne a diminué dans les groupes DNG, COC et placebo de 5,39, 5,79 et 3,14 respectivement, entre le début de l'étude et après 6 mois de traitement. Une différence significative a été observée entre les groupes DNG et COC et le groupe placebo ( $p < 0,001$ ), mais aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes d'intervention. Pour ce qui est de la dyspareunie, des différences significatives ont été observées entre les groupes DNG, COC et placebo (différence moyenne : -2,14, -2,86 et -0,48, respectivement;  $p = 0,040$ ). Pour les critères de jugement secondaires, la différence moyenne de QdV était de 22,00 et 23,45 pour

les groupes DNG et COC ( $p < 0,001$  pour les deux) et de seulement 6,45 pour le groupe placebo ( $p = 0,004$ ). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes d'intervention. Il y a eu peu d'événements indésirables et le taux d'abandon est resté bas (2,8 %). Les auteurs précisent qu'il s'agissait du premier essai clinique randomisé à double insu avec placebo comparant les effets du DNG et des COC sur la douleur pelvienne et la QdV chez les femmes atteintes d'endométriose.

*Commentaire* : Ma première réaction a été : « Personne ne s'est intéressé à la question plus tôt? C'est une blague? » Les gynécologues utilisent les COC hors indication comme option de traitement pratique, efficace et familière de l'endométriose depuis plus de 30 ans. Quand le DNG est entré sur le marché il y a plus de 15 ans, il a comblé une lacune : c'était un traitement oral peu coûteux et tolérable, aussi efficace que les agonistes de la gonadolibérine (Gn-RH), la référence absolue de l'époque. Les COC sont généralement prescrits aux femmes sexuellement actives qui ne présentent aucune contre-indication à l'œstrogène, et le DNG, aux patientes qui n'ont pas besoin de contraception ou qui ne tolèrent pas les COC. Le choix de l'un ou de l'autre dépend de la préférence de la patiente et du fournisseur de soins, mais les deux options se chevauchent dans une certaine mesure. Cette étude, petite, mais bien conçue, avec une courte période de suivi, montre clairement l'efficacité des deux options et leurs effets comparables concernant le soulagement de la douleur et l'amélioration la QdV globale. Fait intéressant : aucun des deux médicaments ne s'est montré efficace contre la dyschésie et la dysurie. D'autres articles ont observé une diminution du risque de récurrence de l'endométriose après une intervention chirurgicale suivie d'un traitement par COC, mais aucune autre étude n'avait encore comparé ces deux options de front à un placebo. Le taux d'abandon m'a semblé étonnamment bas; selon mon expérience, un nombre plus élevé de patientes abandonnent le traitement par DNG, malgré un soulagement de la douleur presque complet, en raison de saignements anormaux. Il faudrait envisager un essai similaire avec des antagonistes de la Gn-RH pour les comparer aux COC. Ce serait pour le moins intéressant...

**Younis JS, Shapso N, Ben-Sira Y, et al. Endometrioma surgery-a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226:33–51.e7.**

*Sommaire* : Cette revue et méta-analyse de 14 études prospectives menées entre 2000 et 2020 a évalué les effets de la kystectomie ovarienne endométriosique par stripping

sur le taux d'hormones anti-mülleriennes (AMH) et le compte des follicules antraux (CFA) chez les mêmes femmes à trois moments définis dans des contextes semblables. Cet article analyse les résultats de 650 femmes dans ces études menées principalement dans des pays non occidentaux. La plus grande étude a été menée en Iran auprès de près de 400 femmes; les autres études comprenaient de 10 à 120 patientes. Parmi ces 650 femmes, 157 avaient subi une kystectomie unilatérale; toutes les autres avaient subi une kystectomie bilatérale. Un critère d'inclusion était l'utilisation de la technique par stripping avec hémostase par cautérisation bipolaire. Toutes les patientes ont eu une analyse précoce (1-6 semaines), intermédiaire (2-6 mois) et tardive (9-18 mois) du taux d'AMH et du CFA. Toutes les études présentaient un faible risque de biais. La différence moyenne pondérée postopératoire de l'AMH a diminué de 1,77 ng/mL à 6 semaines (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,77-2,77;  $p < 0,001$ ), de 1,17 ng/mL à 2-6 mois (IC à 95 % : 0,66-1,67;  $p < 0,001$ ), et de 2,13 ng/mL à 9-18 mois (IC à 95 % : 1,61-2,65;  $p < 0,001$ ), ce qui représente une diminution moyenne pour chacune de ces périodes de 44,1 %, 35,1 % et 54,2 %, respectivement. Le CFA n'a pas connu de changement significatif à ces moments : le CFA précoce était de 0,70 (IC à 95 % : -2,71 à 3,56;  $p = 0,63$ ), le CFA intermédiaire était de -0,94 (IC à 95 % : -2,53 à 0,65;  $p = 0,25$ ), et le CFA tardif était de 2,58 (IC à 95 % : -0,43 à 5,58;  $p = 0,09$ ), ce qui représente une variation de +10,3 %, -10,1 % et +34,1 %, respectivement pour chaque période. L'hétérogénéité était pour l'AMH et le CFA, probablement en raison de différences dans les dosages et les techniques d'imagerie utilisés. À l'analyse du sous-groupe des femmes ayant subi une kystectomie *unilatérale*, on n'observe aucune variation significative de l'AMH ou du CFA pour chaque période. Le CFA n'avait pas changé pour l'ovaire traité *et* l'ovaire controlatéral. Les auteurs concluent que l'AMH est un biomarqueur plus précis que le CFA pour relever une atteinte de l'ovaire et que cette information devrait être utilisée pour orienter les conseils aux femmes infertiles qui doivent subir une intervention chirurgicale.

*Commentaire* : Première impression : « Cette information est-elle pertinente et transformera-t-elle ma pratique? » Cette étude d'envergure internationale a bien été menée et se distingue par ses critères d'inclusion rigoureux, ses données riches, son évaluation des biais et de l'hétérogénéité, sans oublier la profondeur des explications sur les dosages utilisés pour mesurer le taux d'AMH. En apparence, elle a tout bon. Toutefois, l'étude suggère un changement aux pratiques à la lumière de conclusions d'après les données sur 650 patientes, dont presque les deux tiers proviennent d'une seule étude (en Iran). De plus, une minorité de patientes présentaient des endométrioses unilatéraux. La plupart de mes patientes présentent des endométrioses unilatéraux. C'est peut-être lié au fait que je suis un généraliste, et non un spécialiste de l'endométriose ni de l'endocrinologie de la reproduction et de l'infertilité. Cela dit, nous sommes sans doute tous au fait que l'ovaire résiduel subit une importante atteinte collatérale lorsque nous retirons ces kystes; c'est ce qui nous pousse à adopter une approche prudente dans le traitement de petits endométrioses chez les patientes asymptomatiques en l'absence de signes sans équivoque d'infertilité en envisageant plutôt un traitement médicamenteux pour ce problème qui était autrefois une « indication absolue » pour une intervention chirurgicale. Bien qu'il soit évident par cet article qu'il y a une altération constante dans le temps du taux d'AMH malgré un maintien du nombre normal de follicules, on peut se demander si, en fin de compte, la fertilité de ces patientes s'en trouve dégradée. Dans 6 des 14 études analysées, aucune indication pour une intervention chirurgicale n'a été consignée, et aucun suivi à long terme du taux de grossesses n'a été fait auprès de ces femmes. Ce que je retiens de cette étude, c'est qu'il faut rester prudent lors d'interventions chirurgicales pour l'excision d'endométrioses et envisager d'autres techniques, telles que la fenestration, le recours à la vasopressine pour limiter les saignements ou la vaporisation laser lorsqu'une intervention chirurgicale est nécessaire. L'évolution des données sur la prise en charge médicamenteuse change aussi tranquillement les pratiques.